

# Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon og medfødte syndromer som skyldes imprintingsfeil

## Sammendrag

Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI) er etablert som en effektiv behandling for mannlig infertilitet. Metoden ansees for trygg, og det er ikke påvist signifikant økning i medfødte misdannelser. Det er imidlertid nylig rapportert en mulig overhyppighet av de sjeldne medfødte syndromene Angelmans syndrom og Beckwith-Wiedemanns syndrom hos barn som er unnfanget ved denne metoden. Begge tilstandene skyldes forandringer i gener som er gjenstand for imprinting. Dette er foreløpige funn som ikke bør påvirke foreldres valg av kunstig befruktning. Mer forskning er nødvendig for å fastslå om det er en sammenheng mellom kunstig befruktning og syndromer som skyldes defekt imprinting.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no).

## Karen Helene Ørstavik

k.h.orstavik@klinmed.uio.no  
Avdeling for medisinsk genetik  
Rikshospitalet  
0027 Oslo  
og  
Instituttgruppe for klinisk medisin  
Universitetet i Oslo

Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI) er etablert som en effektiv behandling av mannlig infertilitet og som et supplement til in vitro-fertilisering uten åpenbar mannlig infertilitet. Denne typen kunstig befruktning ansees nå som en trygg metode, uten sikkert påvist økning i medfødte misdannelser (1).

Det ble imidlertid nylig rapportert to barn med det sjeldne Angelmans syndrom, barna var unnfanget ved intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (2). Angelmans syndrom forekommer hos 1/15 000 nyfødte og medfører alvorlig mental retardasjon, lite hode, epilepsi, ataksi og manglende språkutvikling. Vi har nå påvist et tredje tilfelle av Angelmans syndrom i Norge, der barnet også var unnfanget ved intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (3).

En ny studie har vist en mulig sammenheng mellom intracytoplasmatisk spermieinjeksjon og in vitro-fertilisering og et annet sjeldent, medfødt syndrom: Beckwith-Wiedemanns syndrom. Forekomsten av dette syndromet ble beregnet til å være seks ganger så høy i gruppen som hadde fått kunstig befruktning enn generelt i befolkningen (4). Av de sju barna med syndromet var fem et resultat av intracytoplasmatisk spermieinjeksjon, mens de øvrige to var et resultat av in vitro-fertilisering. Beckwith-Wiedemanns syndrom forekommer også hos ca. 1/15 000 nyfødte og medfører overvekst og risiko for embryonale kreftformer.

Angelmans syndrom og Beckwith-Wiedemanns syndrom er altså to helt forskjellige syndromer. De har imidlertid det til felles at de skyldes tap av funksjon av imprintede gener (5). Imprinting innebærer et biokjemisk merke på genet som forteller cellen om genet er arvet fra far eller fra mor. Når det gjelder imprintede gener, bruker cellen bare kopien fra den ene av foreldrene til å produsere protein. Imprinting innebærer en forandring i DNA uten at det er noen forandringer i selve DNA-sekvensen. Imprintede gener finnes lokalisert i grupper på kromosomene. De mest kjente områder er på kromosom 15q11-q13 og på kromosom 11p15.

Angelmans syndrom skyldes manglende funksjon av den kopi av genet *UBE3A* på kromosom 15 som er nedarvet fra mor. Denne manglende funksjon kan ha en rekke forskjellige årsaker, og bare hos noen få prosent av barna med Angelmans syndrom finner man den årsaken som ble funnet hos de tre barna som var unnfanget ved intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. Disse barna hadde en feil i selve imprintingen på det maternelle kromosom 15 og derfor ingen funksjon av genet *UBE3A* (2, 3).

Beckwith-Wiedemanns syndrom skyldes i de fleste tilfeller tap av imprinting av gene *LIT1* eller *H19* på kromosom 11p15, og dette ble påvist hos fem av de sju barna som var unnfanget ved intracytoplasmatisk spermieinjeksjon eller in vitro-fertilisering (4).

Eventuelle imprintingsdefekter i forbindelse med disse to metodene for kunstig befruktning forekommer sannsynligvis sjelden (6). De rapporterte funnene må bekrefte ved ny forskning og bør ikke påvirke foreldres valg av disse metodene. Dette ble også fremhevet i en pressemelding fra Johns Hopkins University (7). Dersom en sam-

## Fakta

- Ca. 2 % av alle barn som fødes i Norge er unnfanget etter kunstig befruktning
- Et økende antall av disse er et resultat av intracytoplasmatisk spermieinjeksjon
- Det er ikke vist sikker økning av medfødte misdannelser etter denne befruktningsmetoden
- Nyere rapporter viser en mulig sammenheng mellom metoden og tilstander som skyldes defekt imprinting

menheng mellom imprintingsdefekter og in vitro-fertilisering og intracytoplasmatisk spermieinjeksjon skulle bli bekreftet, vil en årsaksforklaring ha stor betydning for forståelse av selve imprinting prosessen som igjen er viktig for forståelse av geners funksjon.

## Litteratur

- Barn født etter intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. Medisinsk metodevurdering basert på egen litteratursynopsis. SMM-rapport nr. 3/2002. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 2002. ([www.sintef.no/smm](http://www.sintef.no/smm) (9.12.2002).)
- Cox GF, Bürger J, Lip V, Ulrike A, Mau UA, Sperling K et al. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 162-4.
- Ørstavik KH, Eiklid K, van der Hagen CB, Spetalen S, Kierulf K, Skjeldal O et al. Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 218-9.
- DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of *LIT1* and *H19*. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 156-60.
- Ørstavik KH. Genomisk imprinting og arvelig sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 835-8.
- Manning M, Lissens W, Bonduelle M, Camus M, De Rijcke M, Liebaers I et al. Study of DNA-methylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 1049-53.
- [www.sciencedaily.com/releases/2002/11/021118065310.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2002/11/021118065310.htm) (18.11.2002).